

MIDAZOLAM - KETAMIN

EINE KLINISCH EXPERIMENTELLE STUDIE

WOLFGANG MÜLLER

1984

*Diss.
München*

Aus der Chr.Klinik Innenstadt der Universität
München Direktor: Prof.Dr. Schweiberer

MIDAZOLAM-KETAMIN
eine klinisch-experimentelle Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwigs Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Wolfgang Müller

aus
München

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Baumgärtner

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1984

-Inhalt-

Einleitung und Problemstellung	1
I. Material und Methode	3
II. Ethik	5
III. Versuchsdurchführung	5
IV. Auswertung	7
V. Ergebnisse	10
Diskussion	32
Zusammenfassung	38
Anhang	40
Literatur	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0082

Einleitung und Problemstellung

Das Cyclohexamin-Derivat ist seit etwa 1950 bekannt
Wegen seiner Vorzüge, wie

- Analgesie unter Spontanatmung bei freien Atemwegen mit Aufrechterhaltung der Schutzreflexe,
- geringe Toxizität bei großer therapeutischer Breite
- rasches Anfluten, stark wirksam, wasserlöslich, zur i.m.-Gabe geeignet (10),

ist es seit 1964 im klinischen Gebrauch.

Nachdem Ketamin zunächst für bestimmte Indikation als Monoanästhetikum oder zur Narkoseeinleitung verwendet wurde, ergab sich schon früh die Notwendigkeit, durch Kombination mit anderen Substanzen die fehlenden und unerwünschten Wirkungen zu kompensieren, wie

- fehlende Muskelrelaxation und unkoordinierte Bewegungen in der Aufwachphase (12),
- psychomimetische Reaktionen, Störungen des Vestibularisapparates (14),
- Halluzinationen, Träume (8,4,5,13), Störungen der Körpergefühlssphäre (1),
- Schweißausbrüche (7),
- Sympatikomimetische Reaktionen mit verschiedenen Herzkreislaufwirkungen, u. a. systolischer-, diastolischer Blutdruckanstieg, Herzfrequenzanstieg (15,19,3)

Es liegen unter anderem Untersuchungen über Narkosekombinationen mit Diazepam (7,20), Flunitrazepam (19), Droperidol (2) vor.

Midazolam, ein potentes Benzodiazepin-Derivat scheint für die Kombination mit Ketamin gut geeignet, aus folgenden Gründen:

- Starke hypnotische Wirkung, gute Steuerbarkeit, gute Venenverträglichkeit (11),

- geringe Toxizität, große therapeutische Breite
- überschaubare anterograde Amnesie (II),
- rasches Anfluten, ausreichende Schlaftiefe nach wenigen Minuten (6),
- Senkung des Blutdruckes (7),
- Muskelrelaxion, antikonvulsive Effekte (II)

Im folgenden werden die Auswirkungen nach Ketanest allein und Ketanest in Kombination mit Midazolam auf EEG, Kreislauf und blut-chemische Parameter, (Noradrenalin und Adrenalin) untersucht.

I. Material und Methode

1.1. Die Versuche wurden an 18 gesunden freiwilligen männlichen Versuchspersonen durchgeführt, überwiegend Studenten im Alter von 20 - 31 Jahren.

1.2. Ausschlußkriterien

- männlich
- Alter 19 - 40 Jahre
- EEG: Ohne Zeichen einer potentiellen erhöhten Anfallsbereitschaft
- EKG: Normaler Kurvenverlauf
- keine pathologischen klinischen Befunde
- freiwillige Teilnahme
- ausgeschlafen und nüchtern

1.3. Prüfpräparate:

Ketanest

Midazolam

1.4. Aufteilung

Im Doppelblindverfahren wurden 18 Probanden in 3 unabhängigen Gruppen mit je 6 Probanden zugeordnet. Die Gruppenzugehörigkeit wurde vor Versuchsbeginn ausgelost und war weder dem Untersucher noch den Probanden bekannt.

Nur die Probanden der Gruppe 1 wurden aus ethischen Gründen aufgeklärt.

Die Dosierung der Prüfpräparate war für

- Gruppe 1: 6 Probanden; Ketanest 2 mg/kg Körpergewicht
- Gruppe 2: 6 Probanden; Midazolam 0,15 mg/kg Körpergewicht und Ketanest 1 mg/kg Körpergewicht.
- Gruppe 3: 6 Probanden; Midazolam 0,15 mg/kg Körper-

gewicht und Ketanest 2 mg/kg Körpergewicht.

1.5. Meßparameter

1.5.1. Klinische Parameter

- EKG über Brustwand bipolar abgeleitet und aufgezeichnet. Herzfrequenz alle 2 bzw. 5 min. registriert.
- Blutdruck, systolisch, diastolisch sowie Mittelwert nach Riva-Rocci, alle 2 bzw. 5 min. automatisch gemessen.
- EEG und Okulogramm bipolar abgeleitet und aufgezeichnet.
- Fingerpulse und periphere Hauttemperatur werden alle 2 bzw. 5 min. dokumentiert.
- Atmungsparameter O₂, CO₂, Spirogramm, Kapnogramm, AMV und AF, laufend auf Band aufgezeichnet.
- Psychodiagnostische Tests, vor Versuchstag, nach Versuch und nach Versuchstag und zwar d2-Test, Nachfahrttest, STAIG-Test, Zahlensymboltest.
- Verträglichkeit vor Versuch und nach Versuch und nach Versuchstag, und zwar Bfs-Bfs'-Beschwerde-liste, Allergiefragebogen, Traumfragebogen, Probandeninformation.

1.5.2. Biochemische Parameter

Zu festgelegten Zeiten (siehe Blutentnahmeplan) wird Blut für das Blutbild, zur Bestimmung des Blutzuckers und der Noradrenalin-, Adrenalin-konzentration, entnommen.

Die Atmungsparameter, psychodiagnostische Tests, sowie Verträglichkeit werden in dieser Arbeit nicht ausgewertet.

II. Ethik

Die Probanden werden über Ablauf und Eingriff aufgeklärt, auch über die fortlaufenden Blutentnahmen informiert.

Die Probanden der Gruppe 1 werden über die traumatisierende Wirkung des Ketanests unterrichtet, erhalten eine schriftliche Erklärung.

III. Versuchsdurchführung

- 3.1. Vor Versuchstag: - Probandeninformation, mit Unterschrift.
- psychodiagnostische Tests wie
d2-Test und dreimal Nachfahrtstest

3.2. Versuchstag

- 3.2.1. Nach dem Auslosen der Gruppenzugehörigkeit wurden die Versuche in einem abgeschirmten ruhigen Raum durchgeführt. Während der 130 min. dauernden Aufzeichnungen lagen die Probanden auf einem bequemen Untersuchungsbett.

Die Versuche fanden jeweils zu festgelegten Zeitpunkten morgens statt.

3.2.2. Narkosevorbereitung

- Anlegen des EEG: Auf der re. Kopfhälfte des Probanden werden 5 Kollodium Elektroden zur bipolaren EEG-Ableitung geklebt.
- Okulogramm: Nahe den lateralen Augenwinkeln werden 2 weitere Kleelektroden zur Ableitung der Augenbewegungen befestigt.
Auf einem Hellige-Neuroskript 8 Kanal-Schreiber wird das EEG, Okulogramm, EKG, Spirogramm und der Zeittakt festgehalten.
- Blutdruckmanschette re. Oberarm; Messung alle 2 bzw. 5 min. nach Riva-Rocci automatisch mittels

Gerät DINAMAP. Die vom Gerät angezeigten systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwerte werden in eine vorgefertigte Tabelle eingetragen.

- Venöser Zugang li. Unterarm für i.v. Pharmaka
- Verweilkanüle zur Blutentnahme re. Ellenbogenbeuge mit 250 ml 5 % iger Glucose infundiert über 60 min. zum offenhaltenden der Kanüle.
- Periphere Temperaturfühler li. Zeigefinger mit Thermoelement der Firma Siemens.
Die digital angezeigten Werte werden in 2 bzw. 5 min. Abständen protokolliert.
- Pulsfühler am Mittelfinger.
- EKG mit Ableitungselektroden wird Extremitätenableitung I auf Schreiber festgehalten.
- Aufsetzen der Atemmasken für CO₂, O₂-Bestimmung, AMV, AF, Spiro- und Kapnogramm.
- Vorbereitung der Bandaufzeichnung über 130 min. für elektronische Daten auf Bandmaschine
"VR 3200" der Firma Bell und Howell.

3.2.3. Narkosedurchführung

Mit der kontinuierlichen Aufzeichnung der Meßparameter wurde 10 min. vor Injektion begonnen um pathologische EKG, EEG auszuschalten und um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen.

- Probanden der Gruppe 1 erhielten nach 10 min. Vorlauf zum "Zeitpunkt 0" Ketanest 2 mg/kg Körpergewicht innerhalb von 60 sec. i.v. injiziert.
- Probanden der Gruppe 2 und 3 erhielten nach 10 min. Vorlauf zum "Zeitpunkt 0" Midazolam i.v. 0,15 mg/kg

Körpergewicht und 6 min. nach Midazolam-Gabe
Ketanest 1 bzw. 2 mg/kg Körpergewicht i.v.
Injektionsdauer bei Midazolam und Ketanest je
60 sec.

Die Blutentnahme aus Verweilkanüle wird zu definierten Zeitpunkten vorgenommen.

IV. Auswertung

4.1. EEG

Die Auswertung der EEG-Ableitungen erfolgt visuell in 40 sec. Epochen, wobei das Schlafstadium je nach Verlauf der EEG-Kurvenzüge bestimmt wurde, (nach Kugler)

(Abbildung 1, S. 9)

Anschließend wurde aus den so ermittelten Werten für jeden Probanden eine Schlaftiefenkurve (Vigilosomnogramm) erstellt.

Für jede Gruppe wurden die Mittelwerte aus den individuellen Schlafstadien errechnet und zusammen mit der Standardabweichung ein Mittelwerts-Vigilosomnogramm angefertigt.

4.2. Okulogramm (20)

Die raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurden nach ihrer Häufigkeit in jeder 40-Sec.-Epoche dargestellt.

Traten sie während einer ganzen Epoche auf (100 %), so wurde dies durch die Indexzahl 10, wurden keine festgestellt (0 %) Indexzahl 0 dargestellt.

Die dazwischenliegenden Werte wurden analog bestimmt.

Die Augenbewegungen konnten so graphisch dargestellt werden. Daneben wurde für jede Gruppe Mittelwerte

dargestellt.

4.3. Besondere Graphoelemente (20) im EEG

Vertex-Wellen, K-Komplexe, Sigmaspindeln, Theta-Wellen-Gruppen wurden analog den raschen und langsamen Augenbewegungen dargestellt, ebenso die Mittelwerte der einzelnen Gruppen.

4.4. Die Blutdruckwerte, systolischer, diastolischer und arterieller Mitteldruck, wie Herzfrequenz, periphere Temperatur, wurden in den ersten 20 min. des Versuches alle 2 min. dann alle 5 min. gemessen und registriert.

4.5. Statische Auswertung

Aus dem Vigilosomnogramm aller 6 Probanden einer Gruppe wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen nach folgender bekannter Formel berechnet:

$$\text{Mittelwert: } \bar{x}_i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung: } s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Ebenso wurden alle anderen gemessenen Werte wie den Indizes der Augenbewegungen, der Graphoelemente, der Blutdruckwerte, Herzfrequenz, periphere Temperatur, blutchemische Parameter (Leukozyten, Blutzucker, Noradrenalin, Adrenalin) verfahren.

Es wurden für alle 3 Gruppen Mittelwertskurven aller

gemessenen Werte, zum Teil mit Standardabweichung, gezeichnet und übersichtlich zum Vergleich zusammengestellt.

Von den blutchemischen Parametern wurden nur Leukozyten, Blutzuckerwerte, Noradrenalin- und Adrenalin-spiegel ausgewertet. Da die übrigen blutchemischen Parameter sonst keine Veränderungen zeigten, erübrigte sich deren graphische Darstellung.

Abb. 1

	Rechtschaffen	Dement und Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs	Vernatten	Kugler	EEG-Wellenmuster	
								führendes Kennzeichen	Reaktion
NON-REM	W					Wachheit	A ₀	α okz., Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)
		I	A	1		Subvigilanz	A ₁ A ₂	α -Diffusion α niedrig, spärlich, langsam δ niedrig	VBR verringert VBR paradox
			B	2a	very slight sleep	Schläfrigkeit	B ₀	δ niedrig α vereinzelt	VBR fehlt niedrige Vertexwellen hohe Vertexwellen
				2b			B ₁	δ niedrig bis mittelhoch	
				2c			B ₂	δ mittelhoch, α spärlich	
	2	II	C	3	light sleep	leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	δ hoch 30% d. Zeit, δ hoch 50% d. Zeit, δ hoch, langsam kontinuierlich	K-Komplexe
	3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
	4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
	Narkose, Koma						F	periodisch langsame Gruppen/ niedrige Strecken	keine
	REM	V	REM	0	early morn. sleep	rasche Augenbewegungs-Perioden	B-REM	niedrig, rasch A ₁ -B ₂ mit Augenbewegung	z. T. keine (B) z. T. Vertexwellen

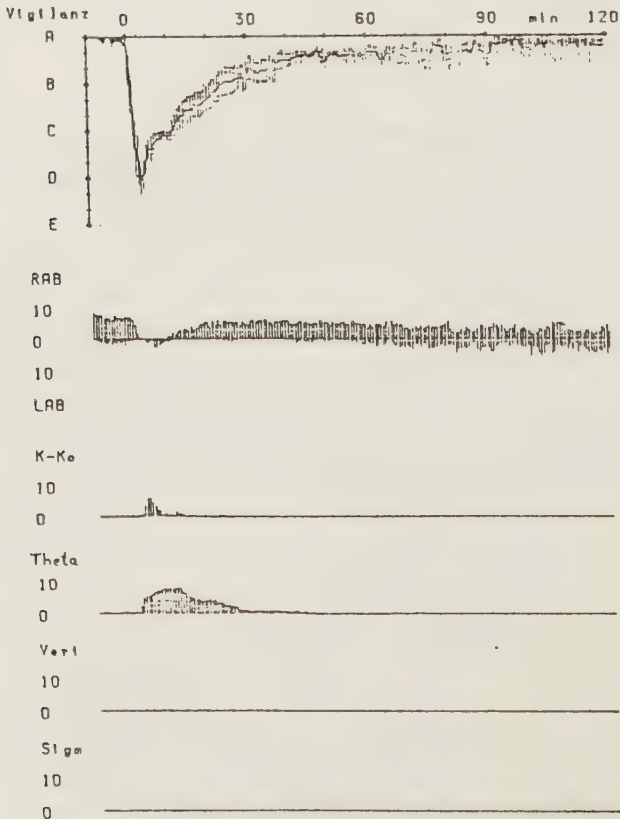
V. Ergebnisse

5.1. Es wurden 19 Versuche durchgeführt, davon konnten 18 ausgewertet werden.

Bei einem Probanden der Gruppe 1 wurde aus Versehen Ketanest paravasal gespritzt, dieser Versuch mußte abgebrochen werden und wurde nicht ausgewertet.

5.2.1. Mittelwertvigilosomnogramm mit Standardabweichung, Mittelwertokulogramm und Graphoelemente der Gruppe 1.

Ketanestnarkosen n=6 K 2.0 mg/kg



Mittelwert-Vigilosomnogramm

Nach einem dem Wachzustand entsprechenden Ausgangsverhalten von A0, während der intravenösen Injektion von 2 mg Ketanest/kg Körpergewicht, sofort Abfall ins Vigilanzstadium D0.

Bei einem Probanden wurde das Stadium D2, bei einem anderen nur C0 erreicht (siehe Anhang Proband Nr. 14 und 18).

Die Streuung der Mittelwerte (Standardabweichung) während der ersten 5 min. ist groß, sie beträgt 4 - 5 Schlafstadien und ist Ausdruck der individuell variierenden Wirkung des Pharmakons.

Bereits nach 5 min. beginnt eine kontinuierliche Abnahme der Schlaftiefe und erreicht nach etwa 35 min. Schlafstadium A 1-2 entsprechend einer Hypovigilanz. Nach 120 min. Versuchsdauer ist A0 noch nicht erreicht.

Mittelwert-Okulogramm

Entsprechend den im Vigilosomnogramm bestehenden tiefen Schlafstadien kommt es zu einer Reduktion der raschen Augenbewegungen in den ersten 10 min. nach intravenöser Ketanest-Gabe. Ab der 10. min. scheinen die Ausgangswerte wieder erreicht zu werden, größere Schwankungen treten erst ab der 90. min. wieder auf. Die langsamen Augenbewegungen treten in den ersten 10 min. und etwa ab der 60. min. vermehrt auf.

Graphoelemente

Das Verteilungsprofil zeigt nach Ketanest-Gabe ein Auftreten von K-Komplexen etwa 5 min. lang sowie ein Auftreten der Theta-Wellen etwa 30 min. lang. Vertex und Sigmaspindeln treten nicht auf.

Mittelwert-Vigilosomnogramm

Nach einem Ausgangsverhalten A 0 zeigt sich nach intravenöser Midazolam Injektion ein sofortiger Abfall ins Vigilanzstadium C 0. 6 min. später nach intravenöser Ketanest-Gabe 1 mg/kg Körpergewicht ein weiterer Abfall ins Stadium C 1-2.

Die Streuung lag bei Proband Nr. 3 Schlafstadium C 1, bis D 2 Proband Nr. 6 (siehe Anhang). Die Streuung der Mittelwerte waren gering. Nach etwa 60 min., wobei Schlafstadium C 1-2 etwa konstant gehalten wird, Abnahme der Schlaftiefe und nach etwa 90 min. konstante Schläfrigkeit A 1-2. A 0 wird auch nach 120 min. Versuchsdauer nicht erreicht.

Mittelwert-Okulogramm

Sofort nach Midazolam-Gabe bis zur 60. min. nur noch vereinzelte rasche Augenbewegungen, danach wieder vermehrtes Auftreten von RAB. Die langsamen Augenbewegungen treten nach Midazolam-Gabe auf, etwa bis zur Ketanest-Gabe.

Über etwa 10 min. treten die langsamen Augenbewegungen nochmals vermehrt in der 30. min auf, fallen dann wieder ab, um entsprechend in der 60. min. wieder aufzutreten. In etwa entsteht ein reziprokes Verhalten zur raschen Augenbewegung.

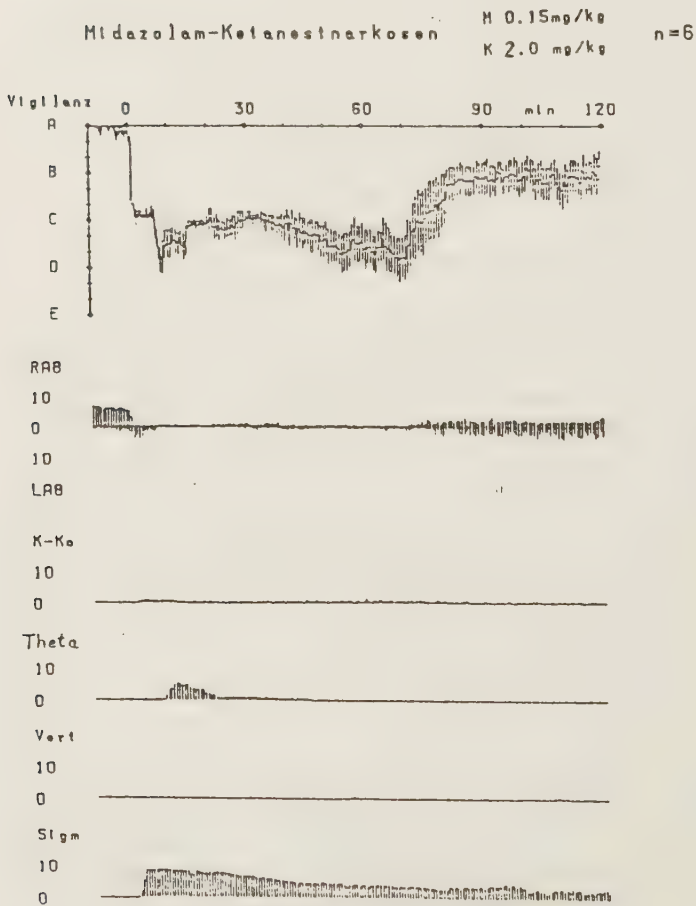
Graphoelemente

Nach Midazolam-Gabe treten sofort Sigmaspindeln voll auf. Nach etwa 30 min. Versuchsdauer nehmen diese etwa nach dem Index um die Hälfte ab und bleiben so konstant bis zum Versuchsende vermindert. K-Komplexe treten ebenfalls sofort nach Midazolam-Gabe angedeutet auf und bleiben so während der ganzen Versuchsdauer sichtbar. Theta-Wellen treten nur angedeutet kurz ca. 5 min.

nach Ketanest-Gabe auf.

Vertex-Wellen treten nicht auf.

5.2.3. Mittelwert-Vigilosomnogramm mit Standardabweichung,
Mittelwert-Okulogramm mit Graphoelemente der Gruppe 3



Mittelwert-Vigilosomnogramm

Nach Wachzustand A 0, Abfallen auf C 0 nach intravenöser Midazolam-Gabe. Nach Ketanest-Gabe 2 mg/kg Körpergewicht Abfall ins Schlafstadium C 2 - D 0. Die Streubreite lag z. B. bei Proband Nr. 7 Schlafstadium C 0, bei Proband Nr. 10 Schlafstadium D 2 (siehe Anhang). Die Streuung der Mittelwerte ist kurz nach Ketanest-Gabe groß.

Bis zur 30. min. folgt eine langsame Abnahme der Schlaf-tiefe bis auf C 0, um dann wieder langsam in tiefere Vigilanzstadien abzufallen, wobei in der 60. min. Schlafstadien C 2 - D 0 wieder erreicht werden.

Ab der 70. min. Abnahme der Schlaftiefe, wobei ab 90. min. kontinuierlich Vigilanzstadium B 0 erreicht wird. Nach 120 min. Versuchsdauer wird Schlafstadium A 0 noch nicht erreicht.

Mittelwert-Okulogramm

Nach Midazolam-Gabe keine raschen Augenbewegungen mehr bis zur etwa 70. min. Die langsamen Augenbewegungen treten nach Midazolam-Gabe vermehrt auf. Nach Ketanest-Gabe keine mehr. Ab der 30. min. angedeutetes Auftreten der langsamen Augenbewegungen, deutliches Auftreten ab der 70. min.

Graphoelemente

Nach Midazolam-Gabe treten sofort Sigmaspindeln voll auf, die ab der 30. min. leicht abnehmen, aber während des ganzen Versuches bestehen bleiben.

Nach Ketanest-Gabe treten zusätzlich sofort Theta-Wellen auf, vermehrt über etwa 15 min., dann abfallend und angedeutet sichtbar bis zur 50. min. K-Komplexe treten nur angedeutet auf, Vertex-Wellen nicht.

5.3. Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Gruppe
1, 2 und 3.

Mittelwert-Vigilosomnogramm, Mittelwert-Okulogramm
und Graphoelemente

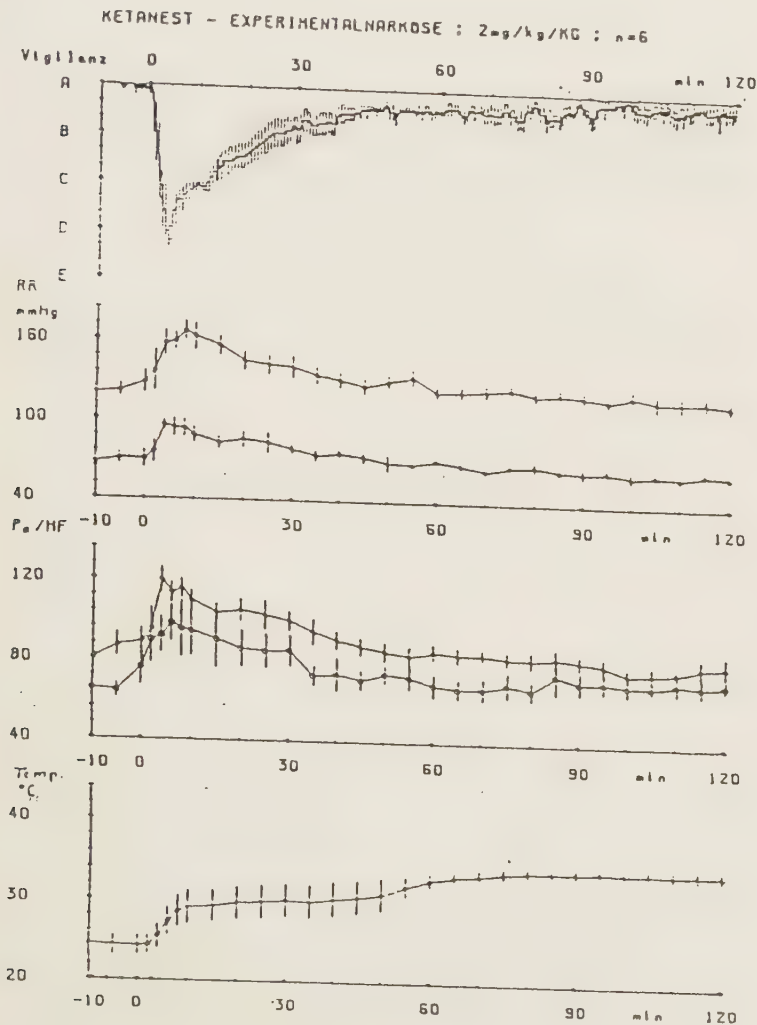
Alle 3 Gruppen haben ihre eigenen Schlaftiefenkurven.
In der Gruppe 3 könnte man evtl. einen anderen
Schlaftiefenverlauf erwarten, es fällt ein zweites
Maximum der Schlaftiefe bis D 0 in etwa der 60.,
70. min. auf.

Die Mittelwertskurven der Okulogramme verhalten sich
in der Gruppe 2 und 3 ähnlich, nahezu Ausfall der
raschen Augenbewegungen bis zur etwa 60., 70. min.
nur spärliches Auftreten der langsamen Augen-
bewegungen in dieser Phase.

In der Gruppe 1 tritt nur während der Dauer des
kurzen Schlaftiefenmaximums eine rasche Augenbe-
wegung auf. Die langsamen Augenbewegungen treten
erst ab der 60. min. in dieser Gruppe auf.

Die Graphoelemente der Gruppe 2 und 3 verhalten
sich ähnlich bis auf die Theta-Wellen, die in der
Gruppe 3 nach Ketanest-Gabe über etwa 10 min.
vermehrt auftreten. In der Gruppe 1 gegenüber der Gruppe
2 und 3 treten hier K-Komplexe nach Ketanest-Gabe
über etwa 10 min. auf, Theta-Wellen über etwa
25 min. nach Ketanest-Gabe und gegenüber den beiden
Gruppen mit Midazolam keine Sigmaspindeln.

3.4.1. Mittelwertskurven des systolischen- und diastolischen Blutdruckes, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz und periphere Temperatur der Gruppe 1.



Nach intravenöser Ketanest-Gabe sofortiger Anstieg des systolischen-, diastolischen- und arteriellen Mitteldruckes, der Herzfrequenz und periphere Temperatur. Im Mittel werden diastolisch 100 mmHg und systolisch etwa 160 mmHg, 120 mmHg Mitteldruck und etwa 100 Schläge/min. Herzfrequenz etwa 8 min. nach Ketanest-Gabe erreicht. Bei einzelnen Probanden steigt der systolische Blutdruck bis knapp auf 200 mmHg und diastolisch bis 120 mmHg und in der Herzfrequenz auf etwa 130/min. (siehe Anhang). Die Mittel werden die Ausgangswerte für systolischen-, diastolischen Mitteldruck und Herzfrequenz nach etwa 60 min. erreicht.

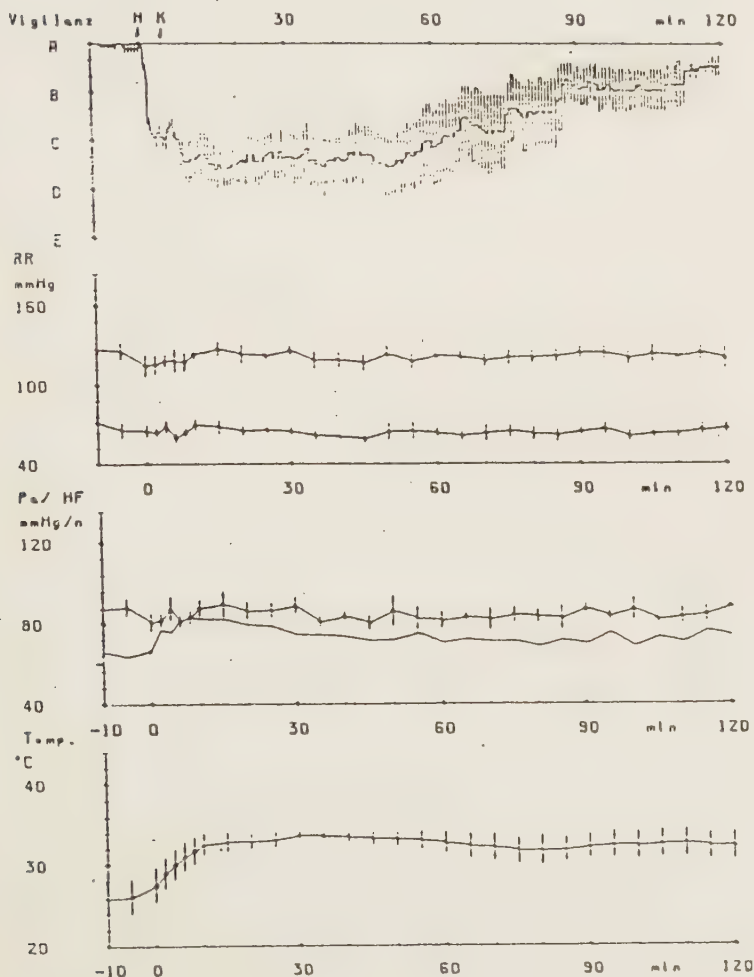
Die periphere Temperatur steigt nach Ketanest an, hält sich relativ konstant von der 10. bis zur 50. min., steigt dann nochmals leicht bis Versuchsende an

5.4.2. Mittelwertskurven des systolischen-, diastolischen Blutdruckes, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz und periphere Temperatur der Gruppe 2

M 0.15mg/kg
K 1.0 mg/kg

MIDAZOLAM / KETANEST - EXPERIMENTALNARKOSE

n=6



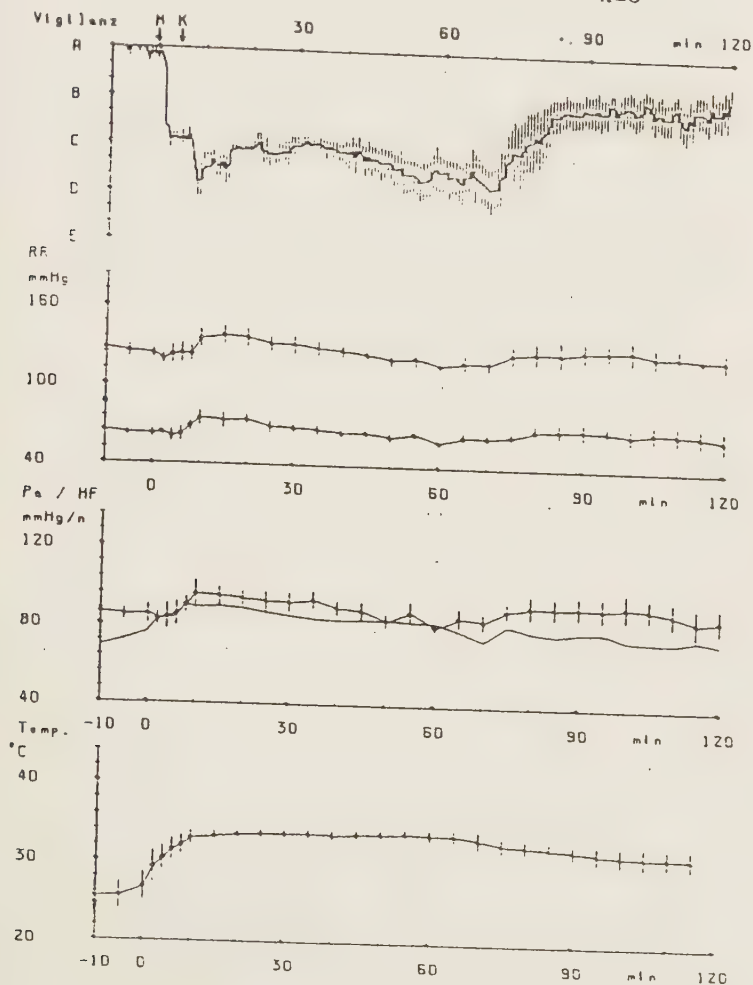
Es kommt zu keinem Anstieg des systo-
lischen-, diastolischen-bzw. arteriellen Mittel-
druckes. Die Herzfrequenz steigt nach Midazolam-
Gabe und nochmals nach Ketanest-Gabe . um
etwa 20 Schläge/min. Nach 10 min. Versuchsdauer
leichter konstanter Abfall der Herzfrequenz, wobei
Ausgangswerte nach 120 min. Versuchsdauer noch nicht
erreicht werden. Die periphere Temperatur steigt nach
Midazolam- und Ketanest-Gabe kontinuierlich um 8° C.
Ab der 30. min. leichter Abfall der peripheren
Temperatur um 2° C bis Versuchsende.

5.4.3. Mittelwertskurven des systolischen-, diastolischen Blutdruckes, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz und periphere Temperatur der Gruppe 3

M 0.15mg/kg

K 2.0 mg/kg

MIDAZOLAM / KETANEST - EXPERIMENTALNARKOSE n=6



Nach Ketanest ist der systolische-, diastolische- und arterielle Mitteldruck im Schnitt um etwa 10 mmHg nach der 10. min. angestiegen.

In der 60. min. werden die Ausgangswerte wieder erreicht, anschließend wieder leichtes Ansteigen, dann bis zum Versuchsende konstanter Verlauf.

Die Herzfrequenz steigt im Mittel nach Midazolam und Ketanest um etwa 20 Schläge/min.

Die Kurve fällt dann langsam kontinuierlich über die Versuchsdauer ab. Der Ausgangswert wird auch am Ende noch nicht erreicht. Die periphere Temperatur steigt kontinuierlich nach Midazolam und Ketanest um 8°C bis zur 10. min., dann etwa bis zur 70. min. konstanter Verlauf, schließlich leichtes Absinken der Kurve. Ausgangswerte werden ebenfalls bis zum Versuchsende nicht erreicht. Bei einzelnen Probanden steigt in dieser Gruppe der arterielle Mitteldruck bis um 30 mmHg nach Ketanest. (siehe Anhang).

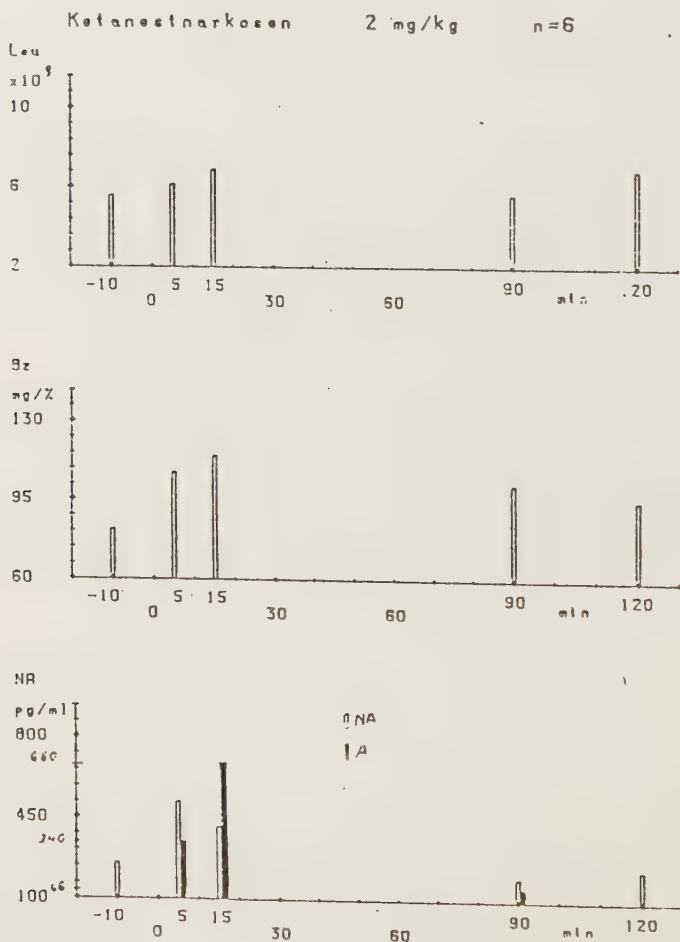
5.5. Vergleichend die Ergebnisse der Kreislaufparameter der Gruppe 1, 2 und 3

Wie erwartet Anstieg des systolischen-, diastolischen- und arteriellen Mitteldruckes in der Gruppe 1, in der Gruppe 2 kein Anstieg, in der Gruppe 3 nur diskreter Anstieg des systolischen-, diastolischen- und arteriellen Mitteldruckes.

Die Herzfrequenz steigt im Mittel bei allen 3 Gruppen an, am höchsten in Gruppe 1. Hier beträgt der Anstieg etwa 50 Schläge/min. nach Ketanest-Gabe. In der Gruppe 2 und 3 leichter Anstieg der Herzfrequenz nach Midazolam-Gabe, erneuter Anstieg nach Ketanest-Gabe, im ganzen um etwa 20 - 30 Schläge/min.

Der Verlauf der peripheren Temperatur ist in Gruppe 2 und 3 in etwa ähnlich. Der Anstieg nach Gabe der i.v.-Pharmaka um etwa 5 - 6° C. In der Gruppe 1 2-phasiger Temperaturanstieg um etwa 4 ° C nach Ketanest-Gabe und erneuter Anstieg um etwa 2 - 3° C in der 60. min., und konstanter Verlauf bis Ende.

5.6.1. Mittelwerte der Leukozyten, Blutzucker und Noradrenalin/Adrenalin Spiegel der Gruppe 1



Leukozyten

Im Mittel stiegen die Leukozytenwerte nach Ketanest-Gabe bis zur 15. min. um etwa 2×10^9 an. Der 90-min.-Wert entspricht dem Ausgangswert, der 120-min.-Wert liegt höher als der Ausgangswert.

Blutzucker

Hier Anstieg um 10 mg% 15 min. nach Ketanest-Gabe. Der Wert bei Versuchsende lag immer noch ca. 15 mg% über dem Ausgangswert

Noradrenalin

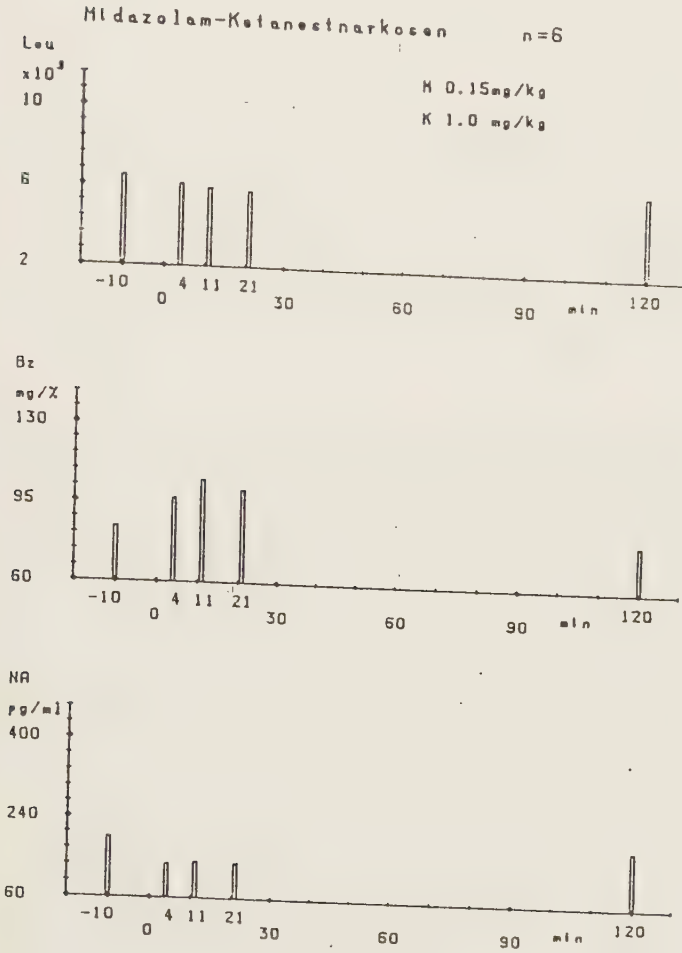
Im Mittel lag der Noradrenalin-Spiegel 5 min. nach Ketanest-Gabe mit 300 pg/ml über dem Ausgangswert. Der 15-min.-Wert war schon wieder abgesunken um etwa 150 pg/ml. Der 90-min.-Wert liegt etwa 50 pg/ml unter dem Ausgangswert, der 120-min.-Wert entspricht in etwa dem Ausgangswert. Der Spitzenwert lag bei einem Probanden in der 5. min. um 860 pg/ml bei einem aber bereits erhöhten Ausgangswert gegenüber den anderen Probanden um 317 pg/ml.

Adrenalin

Der Adrenalin-Spiegel ist 5 min. nach Ketanest-Gabe im Mittel bei 340 pg/ml, der 15-min.-Wert bei 660 pg/ml, der 90-min.-Wert bei etwa 70 pg/ml. Der Wert bei Versuchsende ist wieder im nicht meßbaren, bzw. Normbereich. Der höchste Adrenalin-Wert 5 min. nach Ketanest-Gabe liegt bei 550 pg/ml, der höchste 15-min.-Wert bei 800 pg/ml. Der niedrigste Adrenalin-Spiegel 5 min. nach Ketanest-Gabe liegt bei 214 pg/ml.

Die anderen Werte bei diesem Probanden sind
nicht erhöht.

5.6.2. Mittelwert der Leukozyten, Blutzucker und Noradrenalin-/Adrenalinspiegel der Gruppe 2



Leukozyten

In den entnommenen Zeiten zeigen die Leukozytenwerte im Mittel keine größeren Schwankungen.

Blutzucker

Im Mittel stieg der Blutzuckerspiegel nach Midazolam-Gabe um etwa 15 mg% an, nach Ketanest-Gabe nochmals um etwa 10 mg%.

10 min. nach Ketanest-Gabe Abfall des Blutzuckerwertes um etwa 10 mg%. Bei Versuchsende war im Mittel der Ausgangswert erreicht.

Noradrenalin-Spiegel

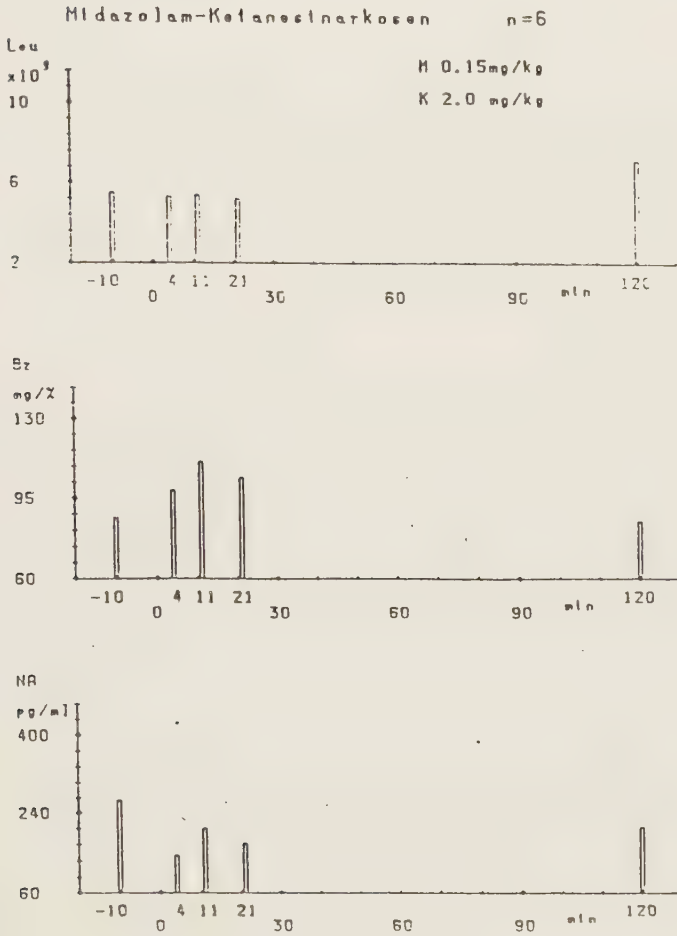
Nach Midazolam-Gabe im Mittel Abfall des Noradrenalin-Spiegels um etwa 100 pg/ml. Dieser Wert konstant auch nach Ketanest-Gabe.

Bei Versuchsende in der 120. min. entspricht der Noradrenalin-Spiegel dem Ausgangswert.

Adrenalin-Spiegel

Der Adrenalin-Spiegel zeigt in dieser Gruppe zu allen Zeiten keine erhöhten Werte.

5.6.3. Mittelwerte der Leukozyten, Blutzucker und Noradrenalin-/Adrenalinspiegel der Gruppe 3



Leukozytenwerte

Die Leukozytenwerte zeigen im Mittel keine Veränderungen, bis auf den 120-min.-Wert bei Versuchsende, der um etwa 2×10^9 höher als alle anderen Werte liegt.

Blutzuckerwerte

Im Mittel stieg nach Midazolam-Gabe der Blutzuckerwert um etwa 10 mg% an, nach Ketanest-Gabe um nochmals etwa 15 mg%. 10 min. nach Ketanest-Gabe war der Blutzuckerspiegel schon wieder um etwa 10 mg% abgesunken. Bei Versuchsende wird in etwa Ausgangswert wieder erreicht.

Noradrenalin Spiegel

Im Mittel sank der Noradrenalin Spiegel nach Midazolam-Gabe um etwa 100 pg/ml, 5 min. nach Ketanest-Gabe liegt der Noradrenalin-Spiegel um 50 pg/ml höher. 15 min. nach Ketanest-Gabe Absinken des Noradrenalin-Spiegels um etwa 25 pg/ml. Bei Versuchsende lag der Noradrenalin-Spiegel im Mittel immer noch etwa 40 pg/ml unter dem Ausgangswert.

Adrenalin Spiegel

Der Adrenalin-Spiegel zeigt in dieser Gruppe zu allen Zeiten keinen erhöhten Wert.

5.7. Vergleich der blutchemischen Parameter der Gruppe 1, 2 und 3

Die Leukozyten-Werte verhalten sich in der Gruppe 2 und 3 in etwa gleich. In der Gruppe 1 erfolgt nach Ketanest-Gabe ein Anstieg der Leukozyten-Werte um etwa $2 \times 10^9/l$.

Die Blutzuckerwerte verhalten sich in der Gruppe 2 und 3 ebenfalls im Verlauf ähnlich. Nach Midazolam- und Ketanest-Gabe Anstieg der Blutzuckerwerte, danach Abfall bis Versuchsende. In der Gruppe 1 nach Ketanest Anstieg der Blutzuckerwerte, jedoch um etwa 10 - 20 mg% höher als in Gruppe 2 und 3, auch wird in der Gruppe 1 der Ausgangswert bei Versuchsende nicht erreicht.

Der Noradrenalin-Spiegel steigt in der Gruppe 1 nach Ketanest-Gabe steil an und fällt dann bis Versuchsende ab. In der Gruppe 2 und 3 nach Midazolam-Gabe Abfall des Noradrenalin-Spiegels, bei Versuchsende werden kaum Ausgangswerte erreicht. In der Gruppe 3 sieht man nach Ketanest-Gabe einen Anstieg des Noradrenalin-Spiegels gegenüber der Gruppe 2.

Der Adrenalin-Spiegel steigt in der Gruppe 1 nach Ketanest-Gabe gewaltig an, bei Versuchsende wird kein erhöhter Wert mehr gemessen. In der Gruppe 2 und 3 lag der Adrenalin-Spiegel im nicht meßbaren bzw. Normbereich.

D I S K U S S I O N

Durch Auswertungen der EEG-Aufzeichnungen, der Kreislaufparameter und einiger blutchemischer Parameter konnte die Wirkung von Ketanest allein und in Kombination mit Midazolam i.v. verabreicht aufgezeigt werden.

Die EEG-Auswertung zeigt Ketanest als rasch wirkende Substanz, wobei ein tiefes Schlafstadium sofort, aber nur kurz anhaltend erreicht wird.

Bekanntlich zeigt Midazolam allein ebenfalls ein rasches Anfluten (Abbildung 2), jedoch nur bis mittleres Schlafstadium, erst nach etwa 30 min. wird bei entsprechender Dosierung ein tiefes Schlafstadium erreicht mit einem lang anhaltenden Wirkmaximum (6).

Die Kombination Midazolam, Ketanest 1 mg/kg zeigt ein relativ konstantes tiefes Schlafstadium von Dauer.

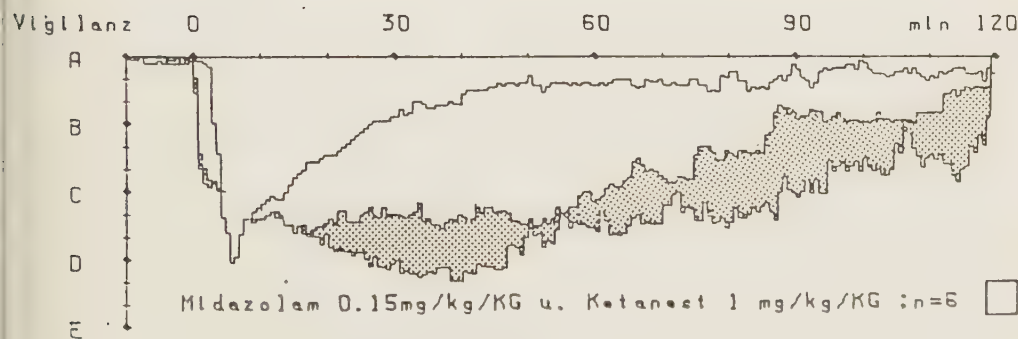
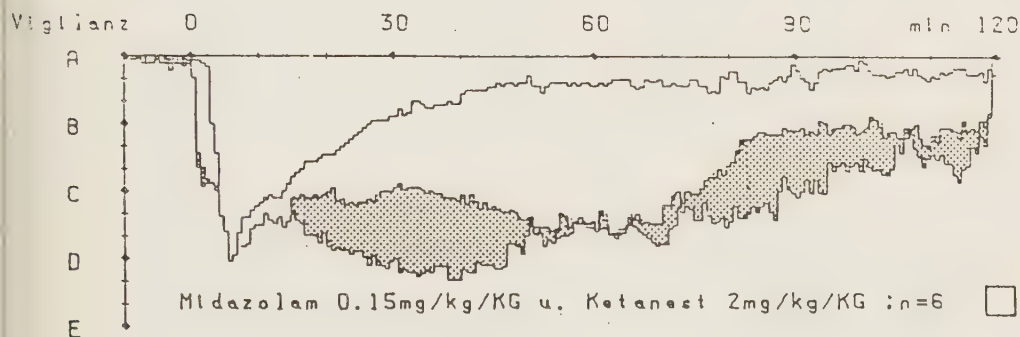
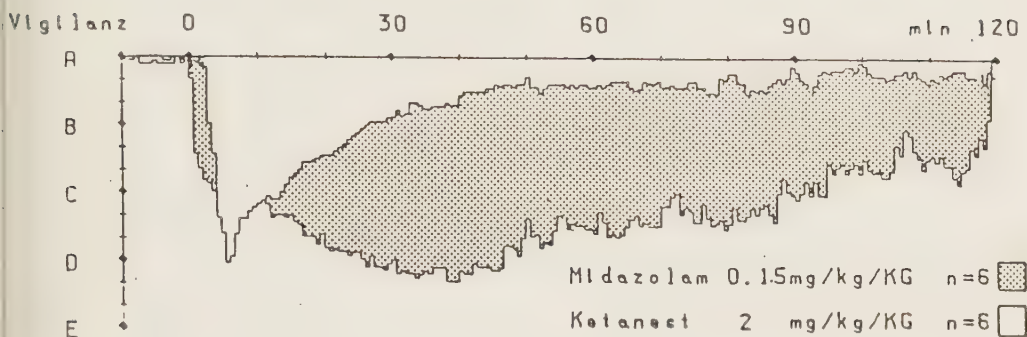
Anders die Kombination Midazolam, Ketanest 2 mg/kg, hier fällt ein zweites Maximum der Schlafentiefe in der 70. min. auf.

Bei allen Probanden und bei allen Dosierungen waren nach 120 min. Versuchsdauer die Schläfrigkeit noch ausgeprägt.

Wie bekannt wird für Ketanest-Narkosen der Begriff dissoziative Anästhesie gebraucht, d. h. die normalerweise synchrone Funktion verschiedener Hirnanteile werden durch Ketamine dissoziiert, gewisse Hirnzentren wie thalamo-cortikale-Bereiche werden gedämpft, andere gleichzeitig wie Limbisches System aktiviert(4, 21).

Zu diskutieren ist die Frage vor allem bei dem Vigilosomnogrammverlauf der Gruppe 3, inwieweit eine sich gegenseitig verstärkende und schwächende Wirkung auf das Schlafstadium bei Kombination Midazolam-Ketanest vorliegt.

MIDAZOLAM / KETANEST - EXPERIMENTALNARKOSEN



Entsprechend verhalten sich die Mittelwert-Okulogramme.

Die raschen Augenbewegungen fehlten in der Ketanest-Gruppe nur in einem kurzen Zeitraum nach i.v.-Gabe.

In anderen Gruppen mit Midazolam-Kombination fehlten die raschen Augenbewegungen über den größten Teil der Versuchsdauer, wie zu erwarten am längsten in der Gruppe III mit Ketanest 2 mg/kg.

Die langsamen Augenbewegungen traten in allen 3 Gruppierungen vermehrt ab der Hälfte der Versuchsdauer auf.

Die Graphoelemente stellen für die Benzodiazepin-Derivate das typische Bild, d. h. keine Sigmaspindel in der Ketanest-Gruppe, dagegen Auftreten von Sigmaspindeln in den Gruppen mit Midazolam-Kombination.

In der Gruppe III Midazolam, Ketanest 2 mg/kg Körpergewicht treten sogar noch verstärkter Sigmaspindeln entsprechend der Schlafneigung auf.

In der Ketanest-Gruppe treten vermehrt Theta-Wellen kurz nach i.v.-Gabe auf, entsprechend der gedämpften thalamo-cortikalen Bereiche (21, 9).

Dagegen nur angedeutet Theta-Wellen in der Gruppe II, Midazolam, Ketanest 1 mg/kg und wieder vermehrt als Ausdruck der höheren Ketanest-Dosierung in der Gruppe III, Midazolam, Ketanest 2 mg/kg.

K-Komplexe treten nur kurz in der Ketanest-Gruppe nach i.v.-Gabe auf. Sie können als eine erhöhte Reizempfindlichkeit gegenüber der Umgebung gedeutet werden.

Diese erhöhte Bereitschaft Reize der Umgebung aufzunehmen, beeinflusst sicherlich die Qualität der Träume. Qualität im Sinne von Horror- bzw. Alptraum oder angenehme Träume.

In der Gruppe II und III mit Midazolam-Kombination keine K-Komplexe.

Vertex-Wellen treten in allen Gruppierungen nicht auf.

Die Auswertung der Kreislaufparameter erbrachte in der Gruppe I, Ketanest allein, wie erwartet einen hohen Anstieg des systolischen-, diastolischen-, arteriellen Mitteldruckes und der Herzfrequenz kurz nach i.v.-Gabe entsprechend der bekannten sympathico-mimetischen Wirkung.

In der Gruppe II Midazolam, Ketanest 1 mg/kg zeigt sich nach Midazolam-Gabe die bekannte blutdrucksenkende Wirkung des Midazolams in einem Abfall des systolischen-diastolischen-arteriellen Mitteldrucks.

6 min. später nach Ketanest-Gabe kommt es zu einem leichten Blutdruckanstieg auf Höhe des Ausgangswertes, der dann über die Versuchsdauer hin erhalten bleibt.

Die Herzfrequenz steigt nach Midazolam-Gabe und 6 min. später nach Ketanest-Gabe nochmals an, jedoch trotzdem bei weitem nicht so hoch wie in der Gruppe Ketanest allein.

Die Gruppe III verhält sich ähnlich der Gruppe II, es kommt nach Ketanest-Gabe 2 mg/kg zu einem leichten Blutdruckanstieg. Die Herzfrequenz steigt hier etwas höher an als in Gruppe II, jedoch auch bei weitem nicht so hoch wie in der Gruppe I mit Ketanest allein.

Midazolam und Ketanest zeigen für das Blutdruckverhalten einen antagonistischen Effekt, d. h. der Blutdruckanstieg durch Ketanest wird durch die blutdrucksenkende Wirkung des Midazolams abgefangen.

Die Herzfrequenz steigt in allen 3 Gruppen offenbar nicht nur wegen des erhöhten Sympathikotonus, sondern eher wegen der vermehrten peripheren Durchblutung, die durch den Temperaturanstieg an den Extremitäten in allen 3 Gruppen nachgewiesen ist. Hier fällt in der Gruppe I ein erneutes Ansteigen der peripheren Temperatur ab der 60. min. auf. Im Gegensatz dazu fällt in der Gruppe II und III zu diesem Zeitpunkt die Temperatur leicht ab.

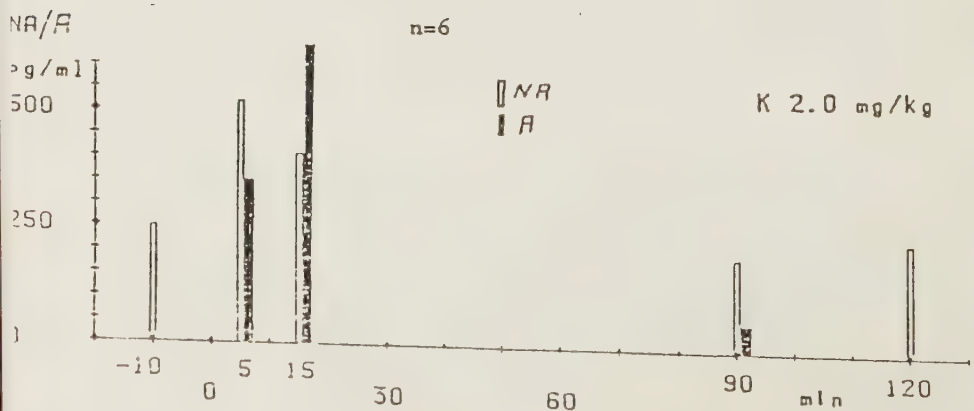
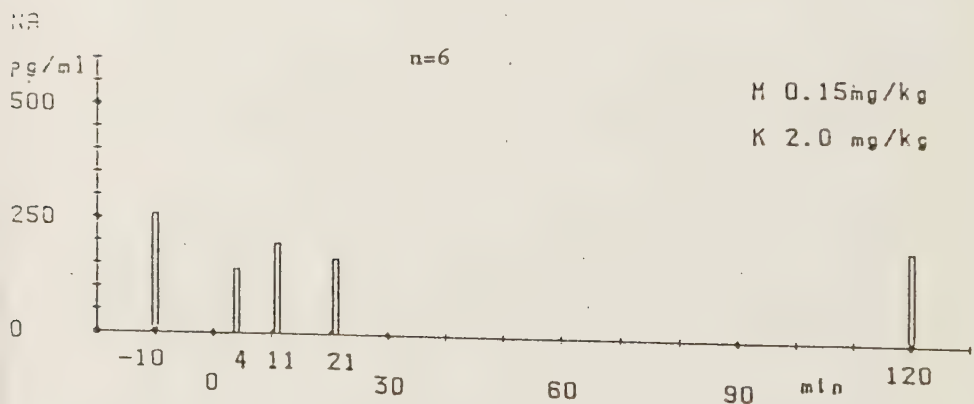
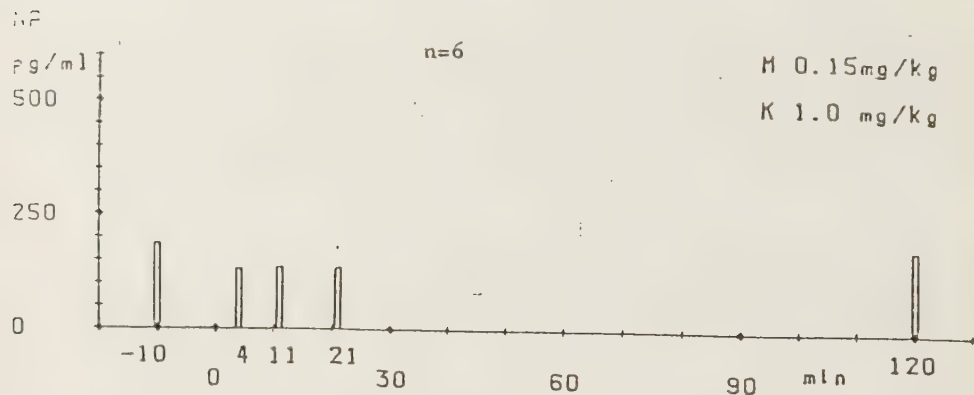
Von den gemessenen blutchemischen Parametern verändern sich während der Versuche nur die Leukozyten, der Blutzuckerspiegel, der Noradrenalin- und der Adrenalin-Spiegel. Die anderen gemessenen Parameter wie Hb, Erythrozyten, Hämatokrit, HbE, MCV zeigten keine wesentlichen Veränderungen.

In der Ketanest-Gruppe schwankt der Leukozytenspiegel am stärksten. Der Blutzuckerspiegel zeigt in allen 3 Gruppen ein gleiches Verhalten, ein Anstieg nach i.v.-Pharmakagabe und ein Abfall bis Versuchsende.

Wie aus dem Kreislaufverhalten erwartet werden kann, steigt der Noradrenalin-Spiegel am höchsten in der Ketanest-Gruppe nach i.v.-Gabe an. Bei den Kombinationsnarkosen fällt ein Abfall des Noradrenalin-Spiegels nach Midazolam-Gabe auf, in der Gruppe II nach Ketanest-Gabe mit 1 mg/kg steigt der Noradrenalin-Spiegel kaum an. In der Gruppe III nach Ketanest-Gabe 2 mg/kg ist ein deutlicher Anstieg des Noradrenalin-Spiegels zu erkennen. Bei beiden Gruppen wird der Ausgangswert bis Versuchsende nicht erreicht (Abbildung 3). Der Adrenalin-Spiegel ist nur in der Ketanest-Gruppe erhöht mit einem gemessenen Maximum in der 15. min. nach Ketanest-Gabe, wobei zu diesem Zeitpunkt der Noradrenalin-Spiegel schon abfallend ist, d. h. das Maximum des Adrenalin-Spiegels tritt zeitlich nach dem Maximum des Noradrenalin-Spiegels auf. Über den Noradrenalin-Adrenalin-Spiegel bei Ketamin-Narkosen liegen unterschiedliche Versuchsergebnisse vor(18).

Das Verhalten des Noradrenalin- bzw. Adrenalin-Spiegels korreliert deutlich mit dem Verhalten der Kreislaufparameter. Es fällt auf, daß bei den Midazolam-Ketanest-Kombinationsnarkosen es zu keinen meßbaren Adrenalin-Veränderungen kommt, dagegen in der Gruppe I mit Ketanest allein ein hoher Adrenalin-Spiegel-Anstieg gemessen werden konnte.

Abb. 3: Noradrenalin- und Adrenalinverhalten der Gruppe
1, 2 und 3



An psychomimetischen Reaktionen wurde bei 2 Probanden bei den Narkosen mit Ketanest allein ein Erbrechen bei frühzeitiger Testbelastung beobachtet.

Eine Versuchsperson zeigte nach Ketanest-Gabe 2 mg/kg in der 108. min. Erbrechen, gefolgt von einer wenige Sekunden dauernden Bewußlosigkeit.

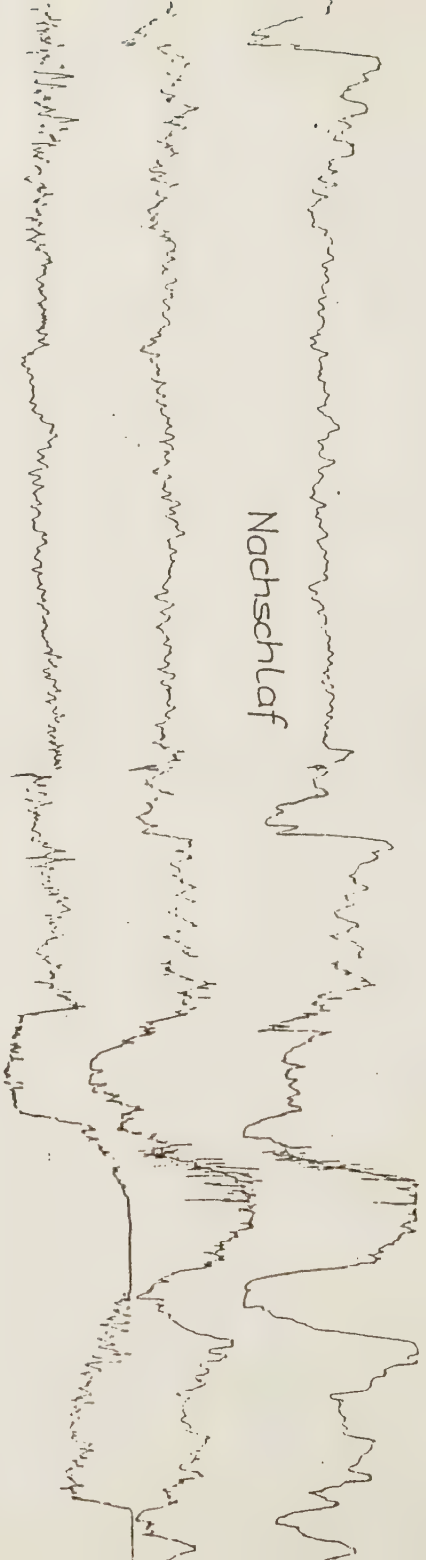
Im EKG war während dieser Zeit für 25 sec. ein kompletter AV-Block mit Asystolie zu beobachten (Abbildung 4), wahrscheinlich durch einen vagalen Reflex bedingt.

Anamnestisch befragt sagte der Proband, er sei als Kind schon mal "umgefallen". Die nachfolgende gründliche internistische Durchuntersuchung erbrachte keinen krankhaften Befund. Von anderer Seite werden nach Midazolam und Midazolam-Ketanest-Kombinationsnarkosen ebenfalls unerwartete Nebeneffekte wie Schluckauf, Erbrechen, Husten geschildert, weshalb von dieser Seite bei diesen Narkoseformen eine assistierte Beatmung gefordert wird. (Workshop anlässlich des ZAK, Berlin 1981)

NEURARIES ZHIGYHIMBOOL.

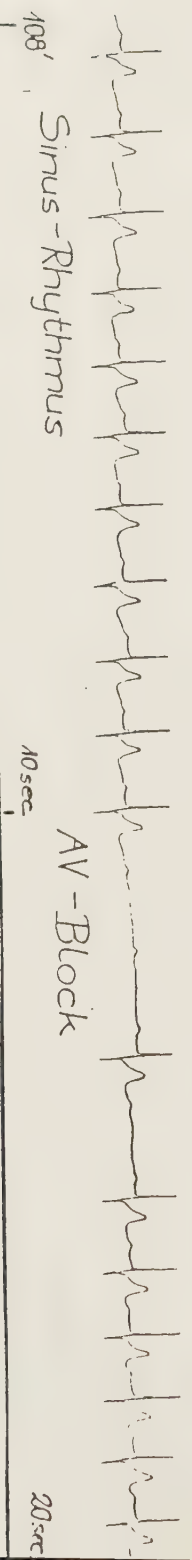
EEG/EKG-Reg. 108.-109. Min. nach Injektion

Nachschlaf



108' Sinus-Rhythmus

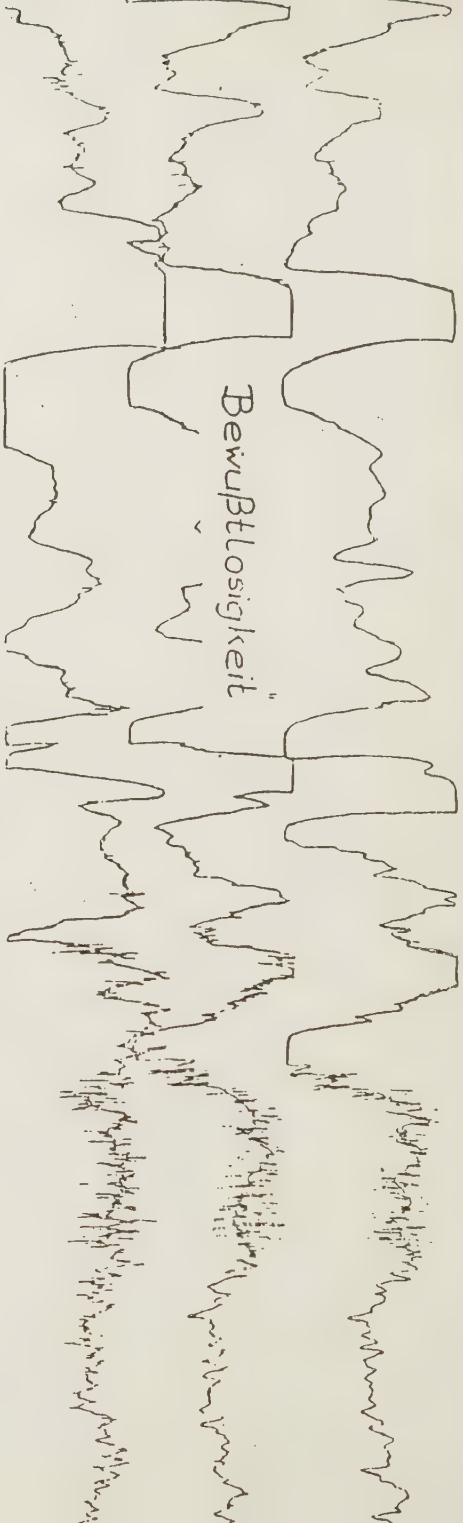
AV-Block



Erbrechen

30 sec

totale Asystolie



50 sec

Sinus - Rhythmus

109

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurden an 18 Probanden EEG, Kreislauf und blutchemische Untersuchungen nach i.v.-Gabe von Ketanest allein und in Kombination mit Midazolam durchgeführt. Jeweils 6 Probanden erhielten i.v.:

- 2 mg/kg Körpergewicht Ketanest,
- 0,15 mg/kg Körpergewicht Midazolam und
1 mg/kg Ketanest,
- 0,15 mg/kg Körpergewicht Midazolam und
2 mg/kg Ketanest.

Die Versuche liefen als Doppelblindstudie.

Alle Gruppen zeigten im Vigilosomnogramm ein rasches Eintreten tiefer Schlafstadien von unterschiedlicher Dauer. Nach 2 Std. Versuchsdauer war in allen Gruppen noch Schläfrigkeit vorhanden.

Bei der Kombinationsnarkose Midazolam 0,15 mg/kg, Ketanest 2 mg/kg fiel ein 2. Maximum der Schlaftiefe in der 70. min. auf. Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen waren entsprechend der Schlafstadien reduziert, die langsamen Augenbewegungen nahmen in allen Gruppen ab Versuchsmitte zu.

Die Graphoelemente traten unterschiedlich auf, die rasche Aktivität in Form von Sigmaspindeln nur bei den Kombinationsnarkosen Midazolam und Ketanest als Ausdruck der Benzodiazepinwirkung. K-Komplexe und vermehrte Theta-Wellen traten nur spezifisch in der Ketanest-Gruppe auf.

Bei den Kreislaufparametern zeigte der Blutdruck einen hohen Anstieg in der Ketanest-Gruppe, kaum einen Anstieg bei den Kombinationsnarkosen. Hier erfolgt wohl durch das Midazolam eine Antagonisierung. Die Herzfrequenz stieg in allen 3 Gruppen an, am höchsten in der Ketanest-Gruppe, wohl als Ausdruck der vermehrten peripheren Durchblutung,

die durch einen Temperaturanstieg an den Extremitäten in allen 3 Gruppen ihren Ausdruck fand.

Von den blutchemischen Parametern zeigten die Leukozyten nur in der Ketanest-Gruppe Schwankungen, der Blutzuckerspiegel zeigte in allen 3 Gruppierungen ein Maximum nach i.v.-Gabe.

Der Noradrenalin-Spiegel stieg in der Ketanest-Gruppe kurz nach i.v.-Gabe hoch an in Korrelation mit den Kreislaufparametern, ebenso der Adrenalin-Spiegel jedoch mit einem etwas zeitlich späteren Maximum.

Bei den Kombinationsnarkosen mit Midazolam kam es zu keinem Noradrenalin- bzw. Adrenalinanstieg.

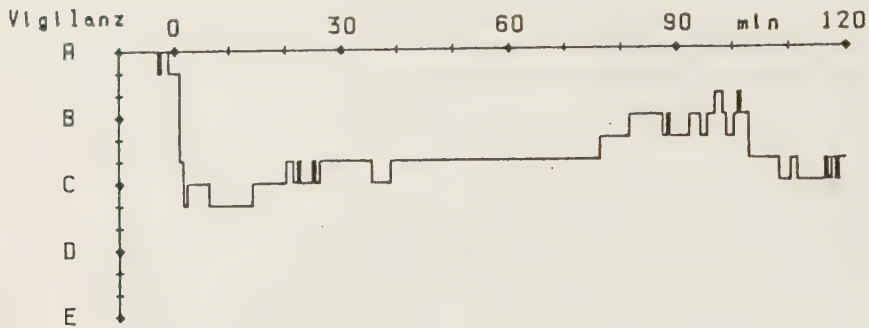
A N H A N G

4r.3

Mildazolam-Ketanestnarkosen

M 0.15mg/kg

K 1.0 mg/kg



RAB

10

0

10

LAB

K-Ko

10

0

Delt

10

0

Vert

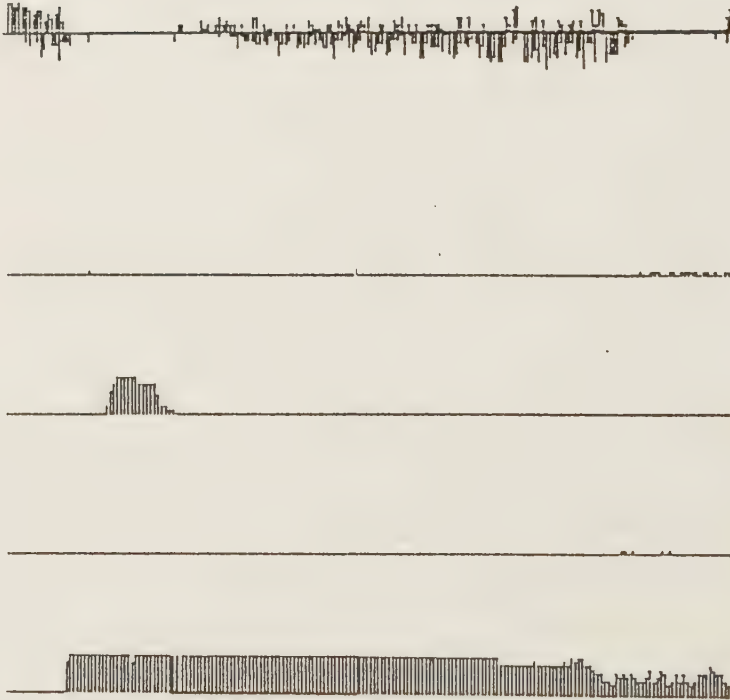
10

0

Sigm

10

0

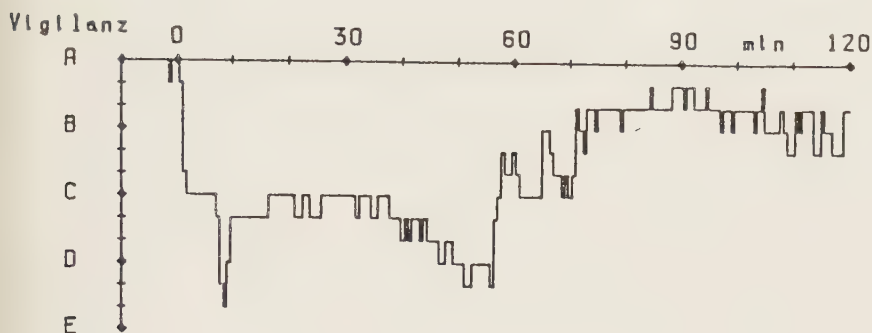


Midazolam-Ketanestnarkosen

Vr.6

M 0.15mg/kg

K 1.0 mg/kg



RAB

10

0

10

LAB

K-Ko

10

0

Delt

10

0

Vert

10

0

Stgm

10

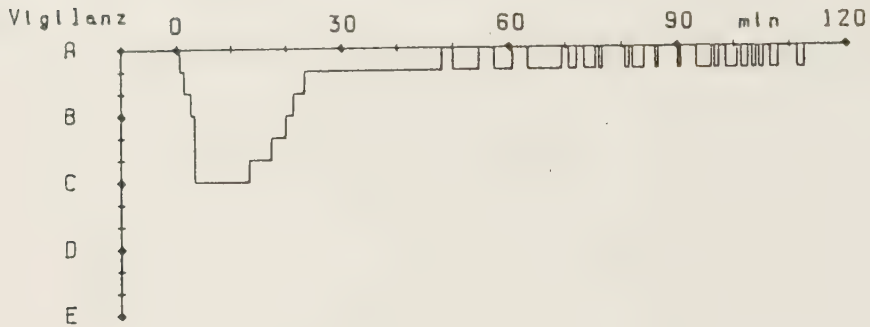
0

Vr.7

Midazolam-Ketanestnarkosen

M 0.15mg/kg

K 2.0 mg/kg



RAB

10

0

10

LAB



K-Ko

10

0

Delt

10

0

Vert

10

0

Sigm

10

0

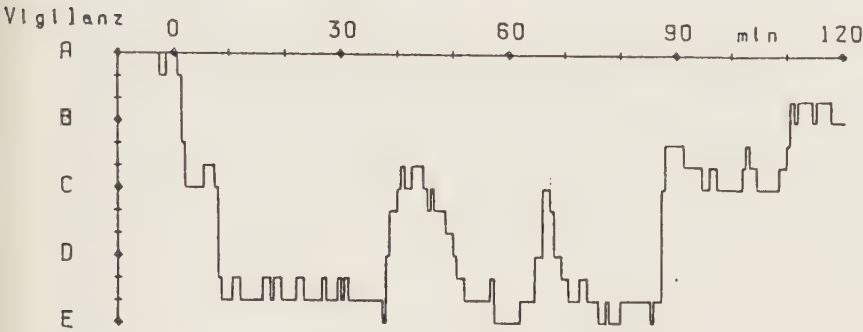


Mildazolam-Ketanestnarkosen

Vr.10

M 0.15mg/kg

K 2.0 mg/kg



RAB

10

0

10

LAB

K-Ko

10

0

Delt

10

0

Vert

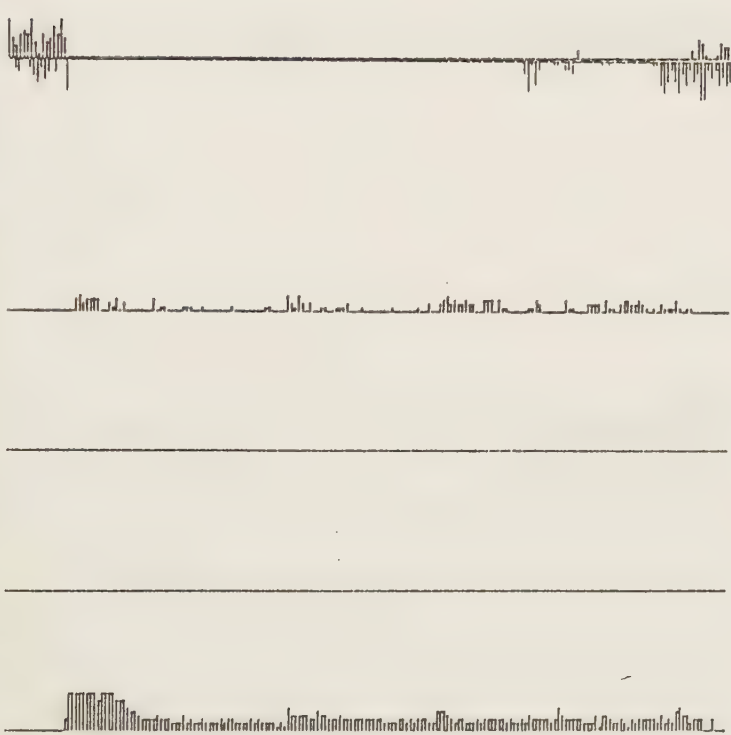
10

0

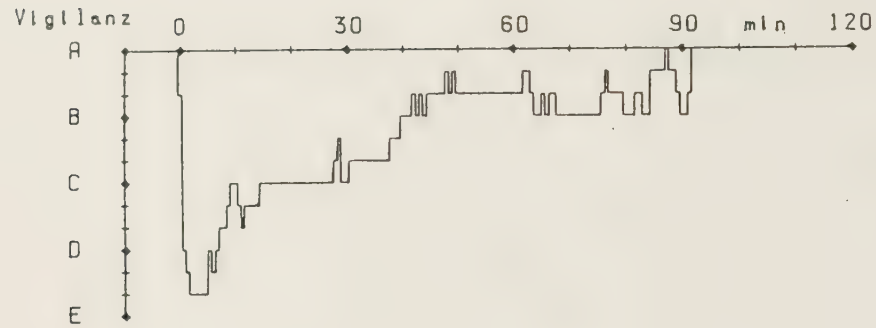
Stgm

10

0



Ketanestnarkosen K 2.0 mg/kg



RAB

10

0

10

LAB



K-Ko

10

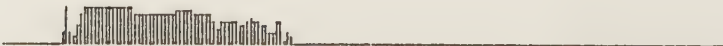
0



Delt

10

0



Vert

10

0



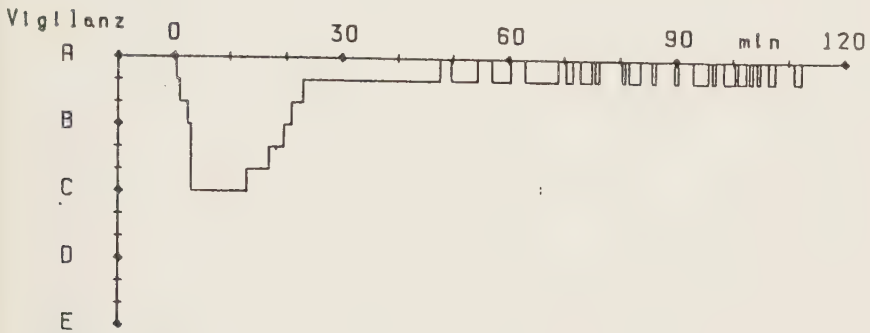
Sigm

10

0



Ketanestnarkosen K 2.0 mg/kg



RAB

10

0

10

LAB

K-Ko

10

0

Delt

10

0

Vert

10

0

Stgm

10

0

RR/HF PROBAND S M 0.15MG / K 2MG

RR SYST/DIAST HF

1/MIN

MMHG

180

90

0

-10

0

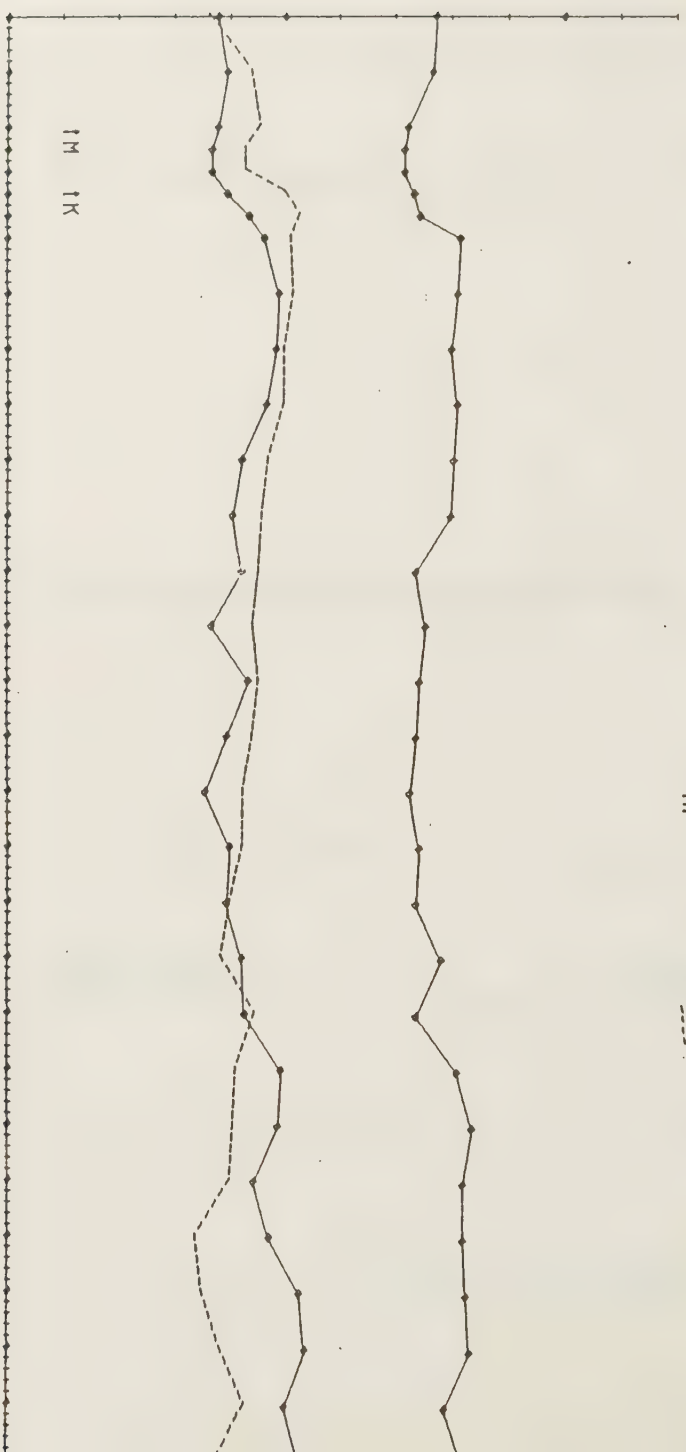
30

60

90

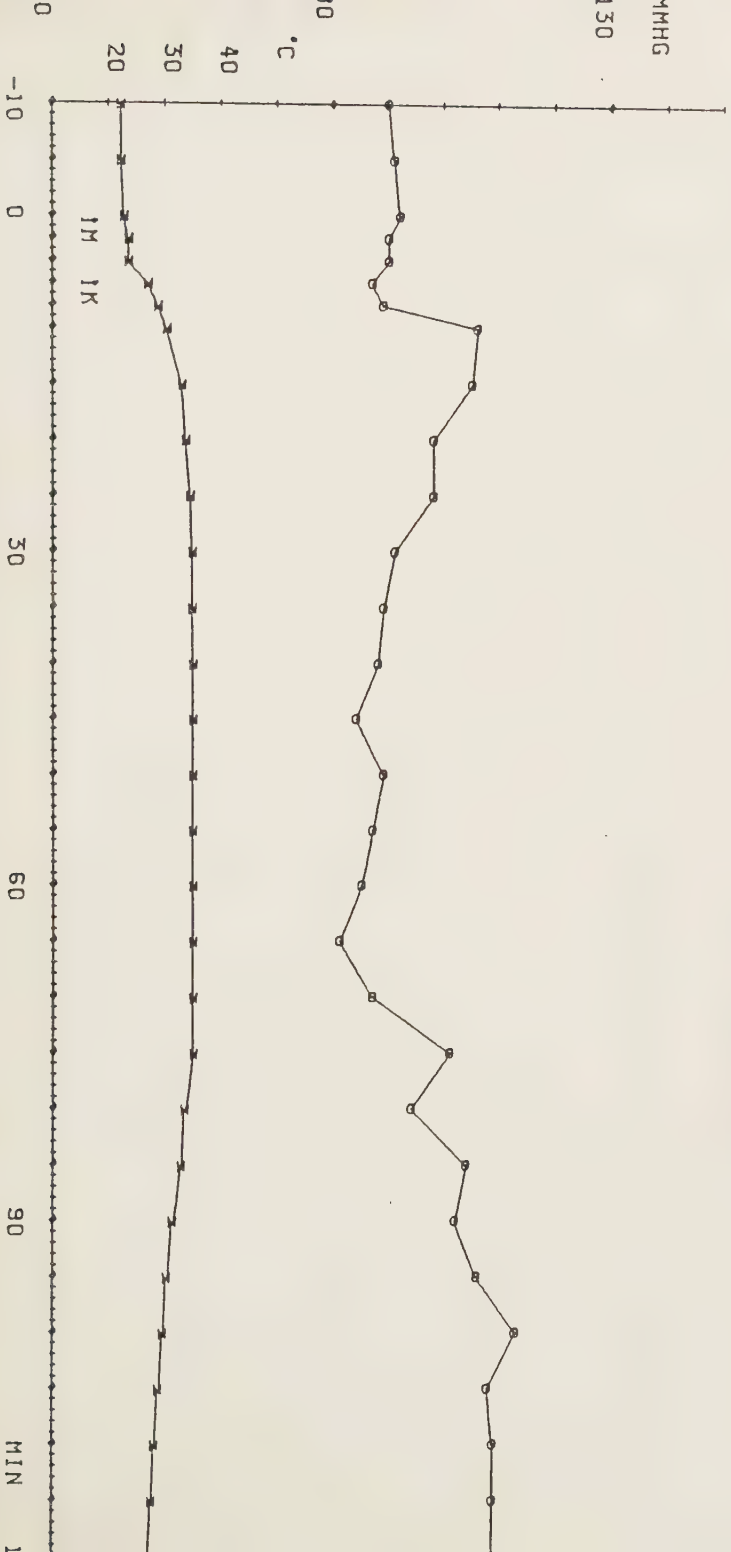
MIN

1M 1K



ARR/T PRUBAND 5 M 0.15MG / K 2MG

ART. MITTELDRUCK -
PER. TEMPERATUR



RR/HF PROBRAND 18 K 2MG

L/MIN RR SYST/DIAST HF

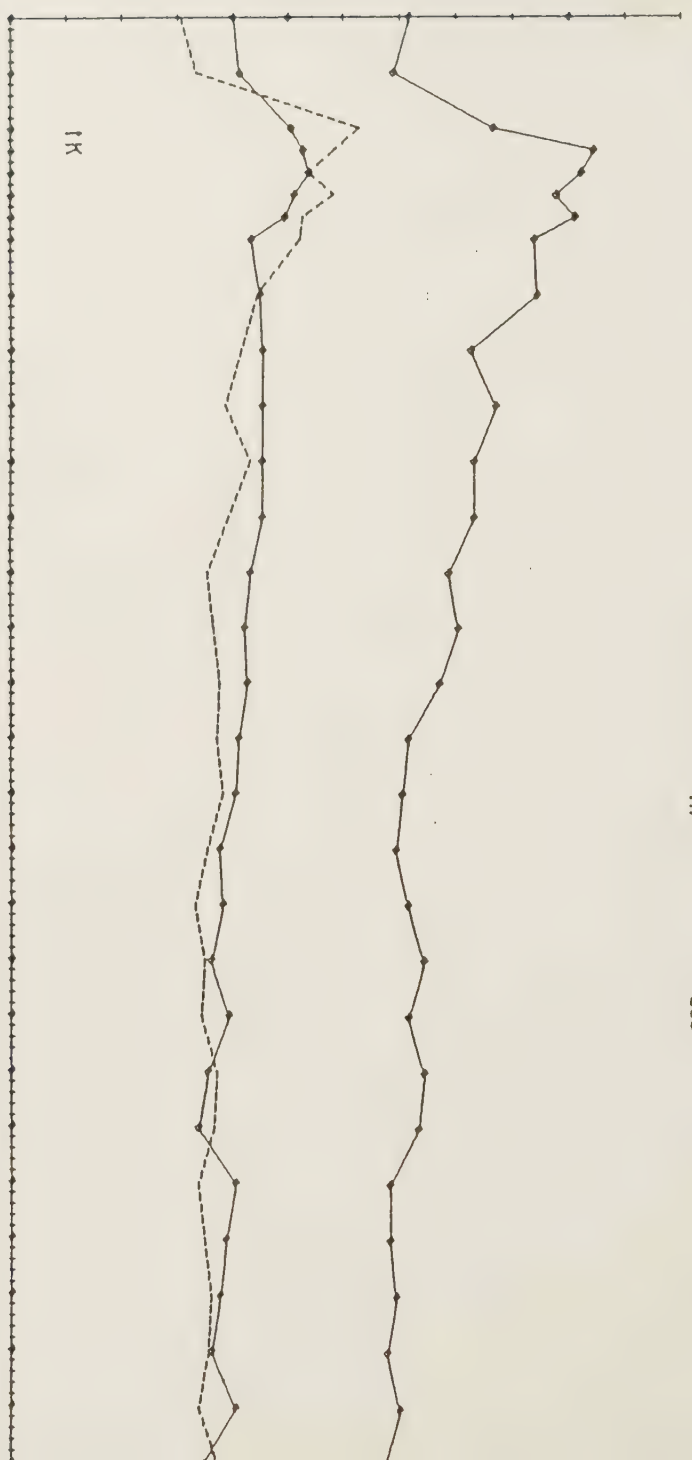
MMHG

180

90

-10 0 30 60 90 MIN 1

1K



ARR/T PROBAND 18 K ZMG

ART. MITTELDRUCK 
PER. TEMPERATUR 

MMHG

130

°C

30

40

50

60

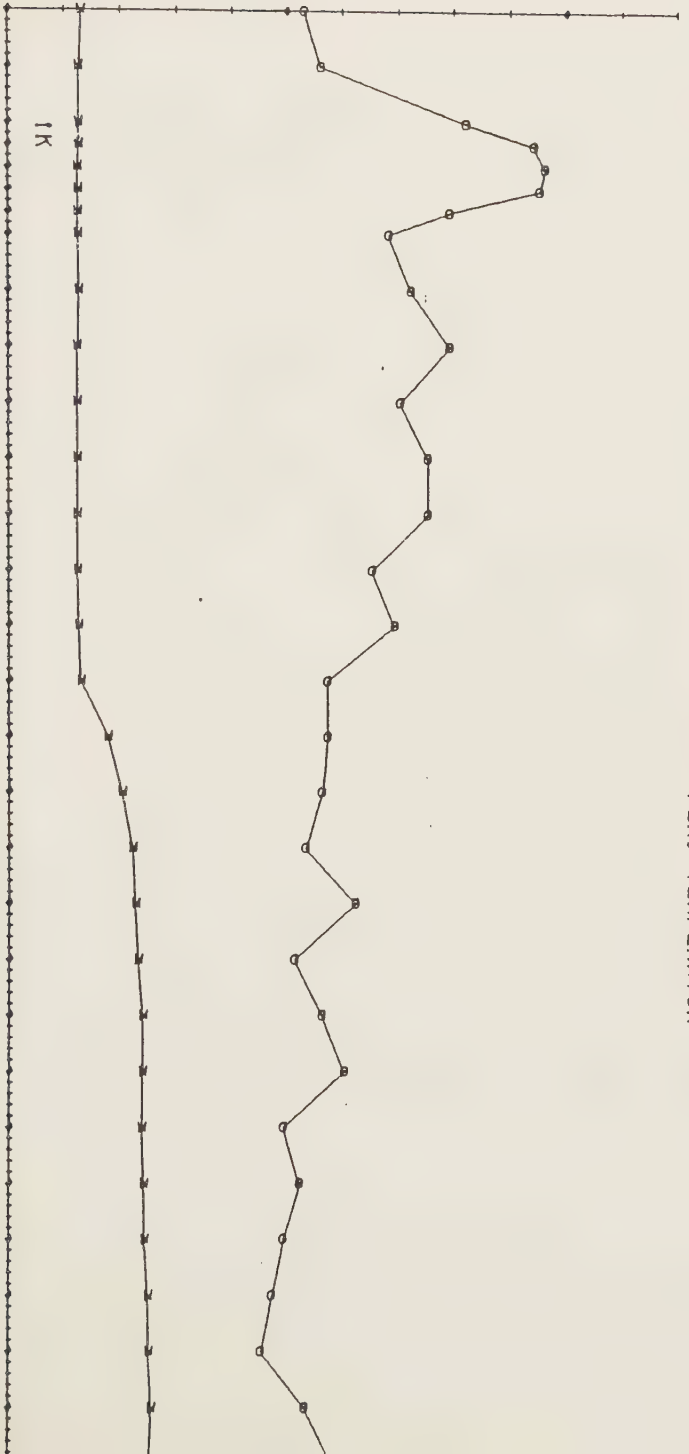
70

80

90

1K

-10 0 30 60 90 MIN



LITERATUR

1. G. Baer und P. Parkas (1981)
Von Ketamin verursachte psychopathologische
Veränderungen unter den für eine experimentelle
Psychose üblichen Versuchsbedingungen.

Anaesthesist 30:251
2. E. Brenching, Altemeyer K.H. und Dick W. (1981)
Droperidol-Ketamin
Untersuchungen zur intravenösen Narkose für
periphere Eingriffe im Kindesalter

Anaesthesist 30:107
3. G. Corrsen, Ali A.H. Kholeif (1975)
Die Anwendung von Ketamin in der Herzchirurgie

Münch.med.Wschr. 117:167
4. H.G. Crusius (1971)
Zur Frage der Ausschaltung unangenehmer post-
narkotischer Träume und Angstzustände mit
motorischer Unruhe nach dissoziativer Anästhesie
mit Ketamine

Anaesthesist 20: 157
5. A.Doenicke, J. Kugler, M. Emmert, R.Laub und
H. Kleinert (1967)
Ein Leistungsvergleich nach Ketamine und
Methohexital

Ketamine, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg
6. A.Doenicke, J.Kugler, H.Suttmann, B.Grote und
W.Donner (1980)
Midazolam: Abhängigkeit der Schlaftiefe von
Injektionszeit und Dosis

Anaesthesist 29:637

7. A.Doenicke, J.Kugler, H.Suttman, B.Grote
und M.Laub (1980)
Midazolam: Dosisfindung mit Hilfe des Encephalogramms

Anaesthesist 29:635

8. Garry S.Sklar, Stephen R. Zukin and Thomas A,Reilly
(1981)
Adverse reactions to ketamin anaesthesia

Anaesthesia 36:183

9. Johann Kugler (1981)
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis
Eine Einführung

Georg Thieme Verlag

10. D.Langrehr, J.Kluge und R.Neuhaus (1972)
5 Jahre Erfahrung mit der dissoziativen Ketamin-
Anästhesie

Anästh. prax 7:5

11. P.M.Lauren, H.Stoeckel, H.Ochs und D.J.Greenblatt
(1981)
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen
wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam

Anaesthesist 30:280

12. J.F.Loers (1973)
Ketamine-Dehydrobenzperidol und Ketamin-Diazepam
Kombinationsnarkose in der Neuroradiologie

Anaesthesist 22:127

13. M.A.K. Mattila, W.M. Lasni, S.E. Nummi and P.O.
Pekkola (1979)
Effekt of Diazepam on Emergence from Ketamin
Anaesthesia

Anaesthesist 28:20

14. M.Rust, N.Blume und h.Kuschnir(1979)
Elektronystagmographische Untersuchungen zum Wirkungs-
ende von Ketamine

Anästhesiologie und Intensivmedizin Jan:18

15. G.Singbartl, D.Langrehr, R.Neuhaus (1975)
Ketamin- eine Herz-Kreislauf stimulierende
Substanz mit direkt kardiodepressiver Eigen-
wirkung

Prakt. Anästhesie 10:335

16. P.A. Steen,MD, J.D. Michenfelder (1979)
Neurotoxicity of Anesthetics

Anaesthesiology 50:437

17. B.Schöning, U.Banniza v.Bazan und H.Koch (1974)
Ketamin und Diazepam zur Anästhesie bei
infantiler Cerebralparese

Anaesthesist 23:14

18. S.Takki, P.Nikki, A.Jäöttelä and T.Tammisto (1972)
Ketamin and Plasma Catecholamine

Brt.J.Anaesth. 44:1318

19. J.Tarnow und W.Hess (1970)
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Ketamin

Anaesthesist 28:468

20. J.Tarnow, W.Hess, D.Schmidt und H.J. Eberlein (1979)
Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer
Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin,
Fentanyl.

Anaesthesist 28:9

21. P.F. White,PHD, Walter L.Way MD, A.J.Trevor (1982)
Ketamin its pharmacology and therapeutic uses

Anaesthesiology 56:119

